

24/06 / FR
cité pour 2 rec

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 742 757
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 95 15322

(51) Int Cl⁶ : C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.12.95.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF SOCIETE ANONYME — FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 27.06.97 Bulletin 97/26.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentes :

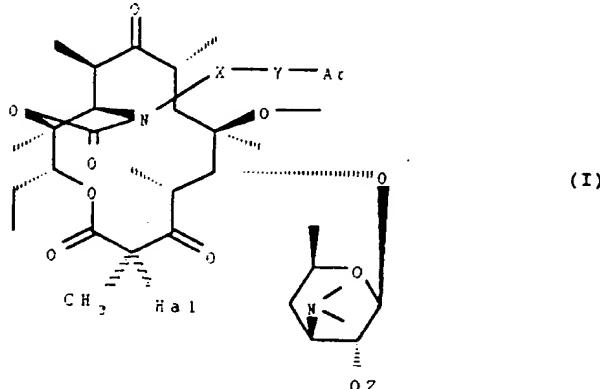
(72) Inventeur(s) : AGOURIDAS CONSTANTIN, BRETIN FRANCOIS et CHANTOT JEAN FRANCOIS.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) NOUVEAUX DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE. LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS.

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I):



- Ar représentant un radical aryle, éventuellement substitué
- Hal représente un atome d'halogène
- Z représentant un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antibiotiques.

dans lesquels
- X représente un radical (NH)a. CH₂ ou SO₂ ou un atome d'oxygène. a représente le nombre 0 ou 1.
- Y représente un radical (CH₂)^m-(CH=CH)ⁿ-(CH₂)^o avec m+n+o ≤ 8. n = 0 ou 1.

FR 2 742 757 - A1



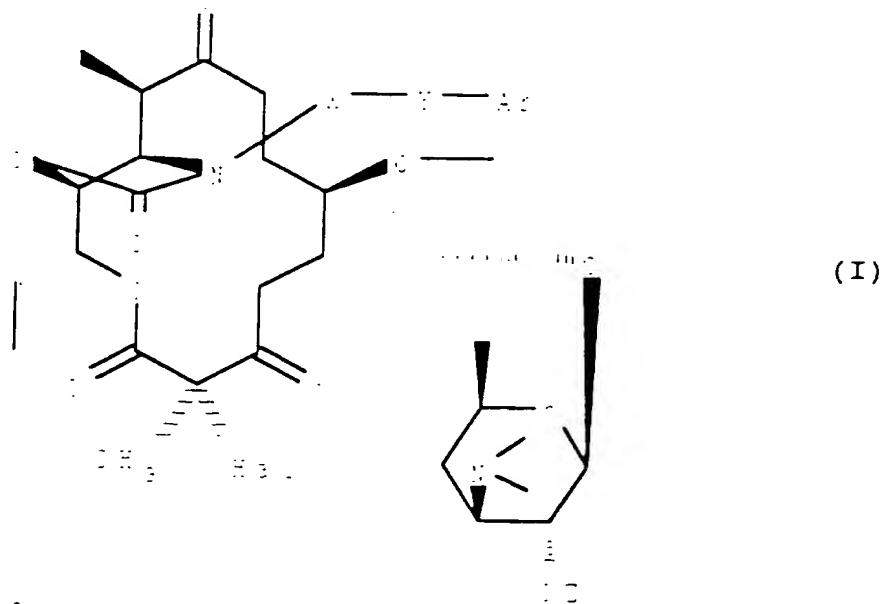
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

5

10

15



dans lesquels

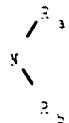
- 20 - X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 ou un atome d'oxygène, a représente le nombre 0 ou 1,
- Y représente un radical $(\text{CH}_2)^m-(\text{CH}=\text{CH})^n-(\text{CH}_2)^o$ avec $m+n+o \leq 8$, n = 0 ou 1,
- Ar représente un radical aryle, éventuellement substitué
- 25 - Hal représente un atome d'halogène et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphtyle.

- 30 Le radical aryle peut également être également un radical hétérocyclique substitué ou non comme le radical thiényle, furyle, pyrolyle, thiazolyde, oxazolyde, imidazolyde, thiadiazolyde, pyrazolyde ou isopyrazolyde, un radical pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle ou pyrazinyle, ou encore un radical indolyde, benzofurannyle, benzothiazyle ou quinoléinyle.

Ces radicaux aryles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO_2 , les

radicaux C≡N, les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle, O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle ou N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un S ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



, R_a et R_b identiques ou différents, représentant

un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

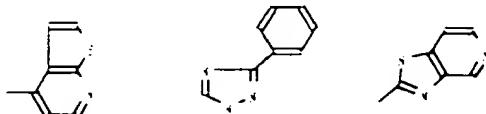
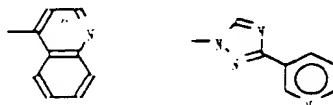
O

10 ||

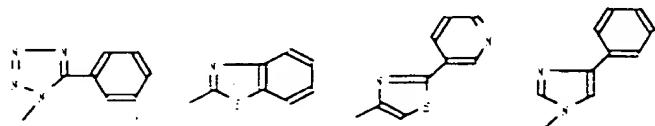
-C-R₃, R₃ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chainons comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres

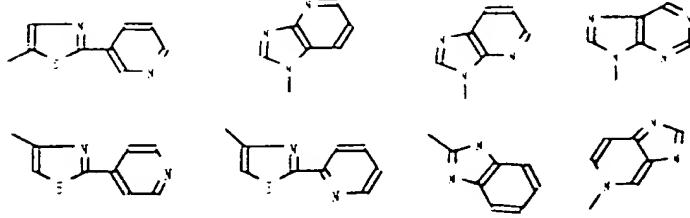
20

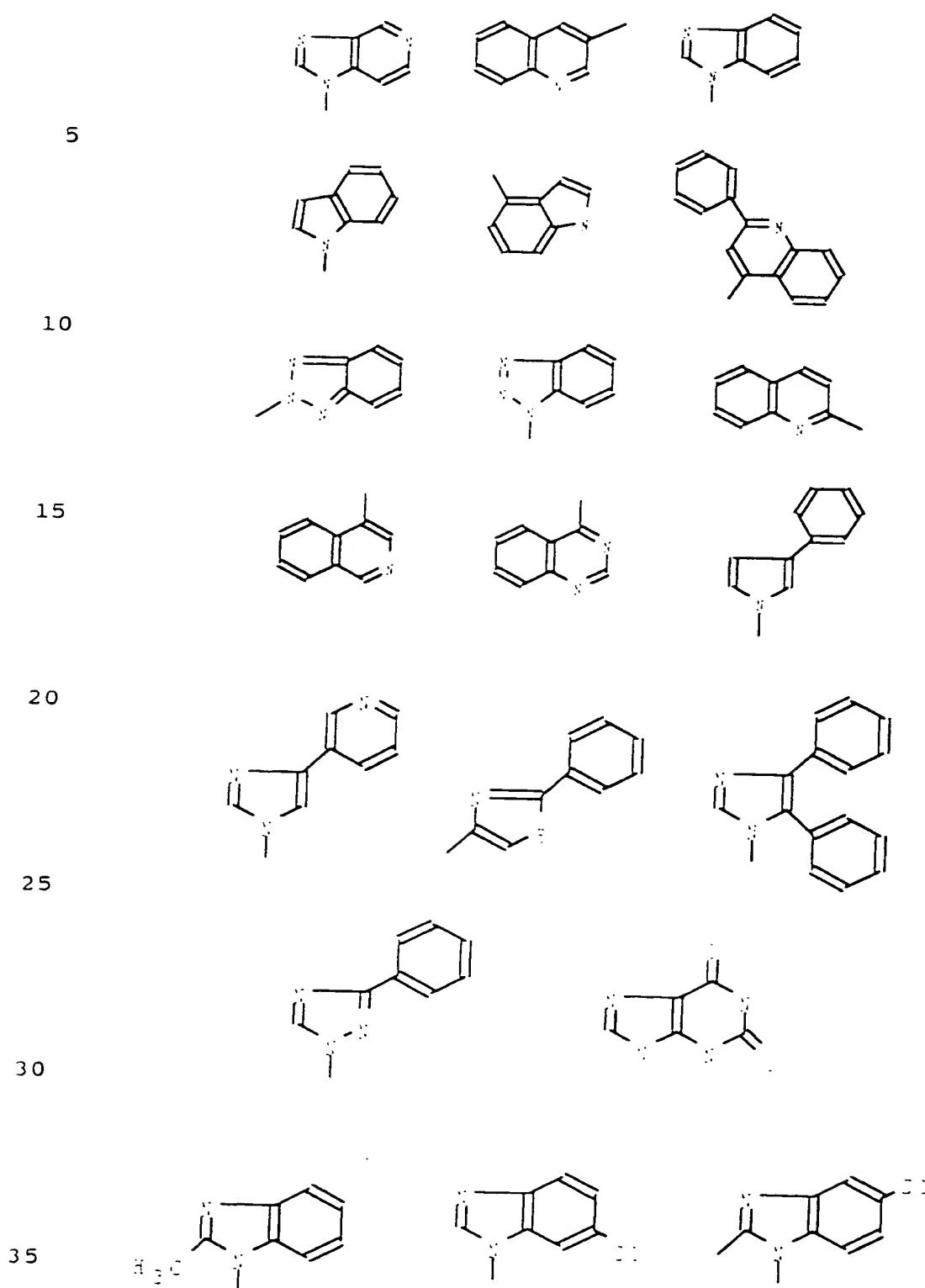


25



30





et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680987. Ces

radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

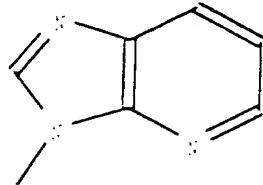
Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

5 Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluenesulfonique, et spécialement les acides stéariques, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

10 L'invention a plus spécialement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels X représente un radical (NH)_a avec a = 0 ou 1, ceux dans lesquels Hal représente un atome de fluor, et ceux dans lesquels Y représente le radical (CH₂)₃, 15 (CH₂)₄ ou (CH₂)₅.

Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les composés de l'invention on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical

20



25 ou encore les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinylique éventuellement mono ou poly-substitué sur l'un et/ou l'autre des 2 cycles de la quinoléine et tout spécialement les composés dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinylique non substitué.

30 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer le composé de formule (I) dont le nom suit :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine A.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies 5 malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les 10 angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme 15 *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*, ou à des germes du genre *Mycobactérium*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, 20 les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, 25 les produits des exemples 1 ou 2 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

30 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter 35 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les

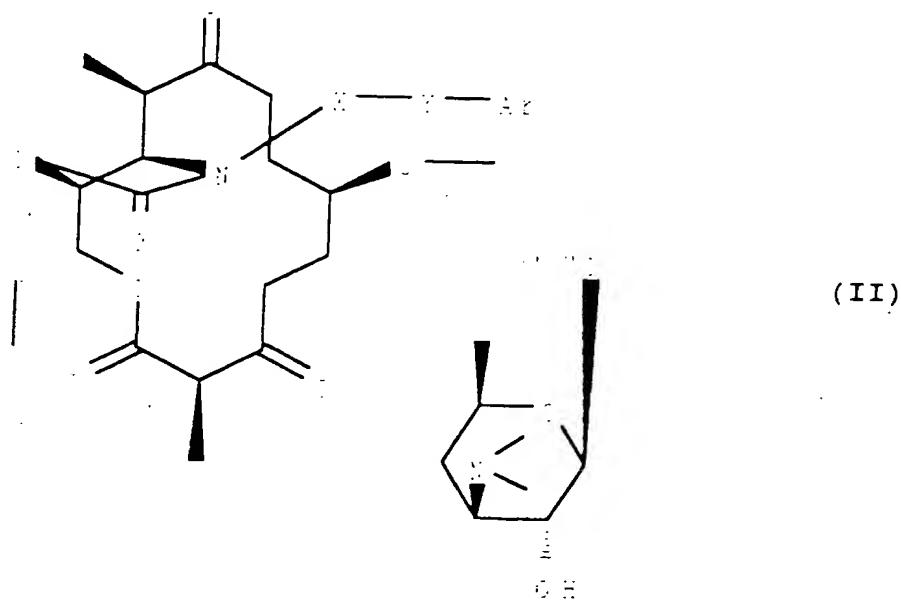
gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le 5 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

10 Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection 15 traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour le produit de l'exemple 1.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation 20 des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

25

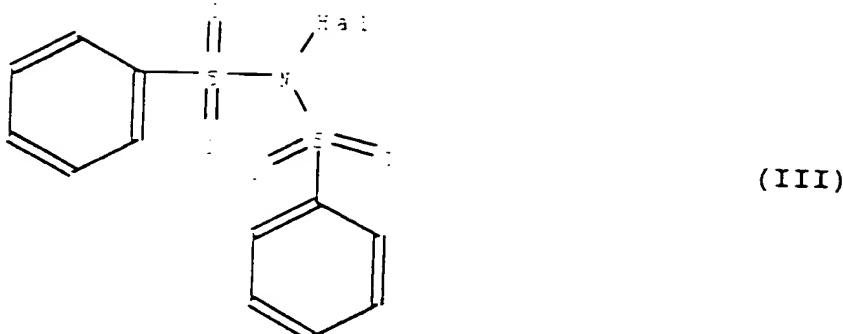


30

35

dans lesquels X, Y et Ar conservent leur signification précédente, à l'action d'un composé de formule (III) :

5



10 dans laquelle Hal conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un acide pour en former le sel.

Les composés de formule (II) utilisés comme produit de départ sont décrits et revendiqués dans les demandes de brevets européens 0487411, 596802, 676409 et 680987.

15 Les produits de formule (III) sont des produits commerciaux.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction entre le composé de formule (II) et 20 le composé de formule (III) a lieu en présence d'une base comme l'hydrure de sodium ou la triéthylamine ou un carbonate ou un carbonate acide de sodium ou de potassium.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

25 **EXEMPLE 1 :** 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine (isomère A).

On ajoute à 0°C 49 mg d'hydrure de sodium dans une solution renfermant 0,5016 g de 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine A et 5 ml de tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 0°C pendant 1 heure et ajoute 0,303 g de N-fluoro N-(phénylsulfonyl)benzènesulfonamide, tout en laissant remonter la température.

On maintient le mélange réactionnel sous agitation,

pendant 5 heures, le verse dans un mélange eau + glace. On extrait la phase aqueuse à l'aide de chlorure de méthylène, la lave avec du chlorure de méthylène. On rassemble les phases organiques, les sèche sur sulfate de magnésium, filtre 5 et évapore à sec. On chromatographie les produits obtenus en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, ammoniaque (95-5-0,4). On obtient 131,3 mg de produit recherché. F = 104-106°C.

Analyses :

	C %	H %	F %	N %
calculé	61,2	7,8	2,4	8,7
trouvé	61,4	8	2,2	8,4

EXEMPLE 2 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl (2-(3-(4-quinoléinyl) 2-propyl) hydrazone)) érythromycine A

En opérant comme à l'exemple 1 à partir de la 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl (2-(3-(4-quinoléinyl) 2-propyl) hydrazone)) érythromycine, on a obtenu le produit recherché.

EXEMPLE 3 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine A

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de la 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine, on a obtenu le produit recherché.

EXEMPLE DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

On a préparé des composés renfermant :

Produit de l'exemple 1	150 mg
Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

On a préparé une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

10 Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM+	
Produits	Ex. 1
15 Staphylococcus aureus 011UC4	0,04
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,15
20 Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	≤ 0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1HT1	≤ 0,02
Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	0,02
Streptococcus faecium groupe D 02D3HT1	≤ 0,02
25 Streptococcus sp groupe G 02G0GR5	0,02
Streptococcus mitis 02mitCB1	≤ 0,02
Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤ 0,02
30 Streptococcus agalactiae groupe B 02B1SJ1	0,08
Streptococcus pneumoniae 030SJ5	0,02

De plus, le produit de l'exemple 1 a montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram³ suivantes :
 35 Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

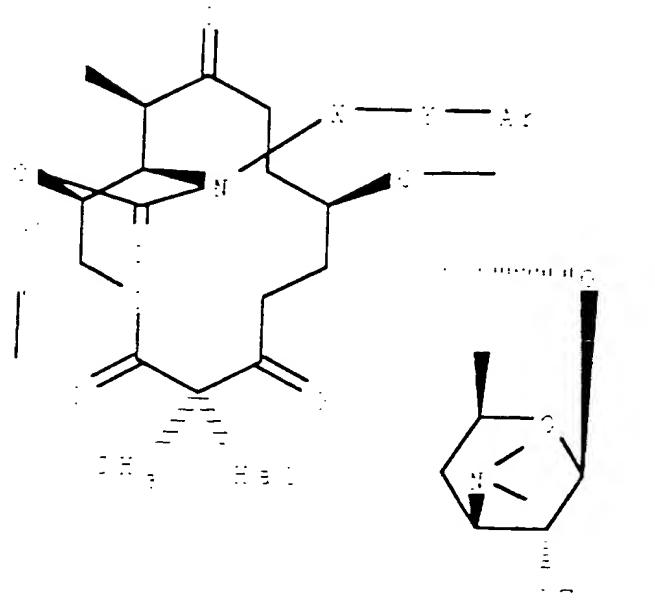
REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :

5

10

15



(I)

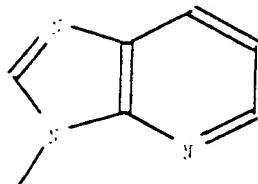
dans lesquels

- X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 ou un atome d'oxygène, a représente le nombre 0 ou 1,
 - Y représente un radical $(\text{CH}_2)^m-(\text{CH}=\text{CH})^n-(\text{CH}_2)^o$ avec $m+n+o \leq 8$, n = 0 ou 1,
 - Ar représentant un radical aryle, éventuellement substitué
 - Hal représente un atome d'halogène
 - Z représentant un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
- 2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels X représente un radical $(\text{NH})_a$, a conservant sa signification précédente.
- 4) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Hal représente un atome de fluor.
- 35 5) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque les revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_4$ ou $(\text{CH}_2)_5$.
- 6) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quel-

conque les revendications 1 à 6 lesquels Ar représente un radical aryle hétérocyclique.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels Ar représente un radical

10



8) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinylique éventuellement mono ou polysubstitué sur l'un et/ou l'autre des 2 cycles de la quinoléine.

9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 8 dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinylique non substitué.

20 10) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine A.

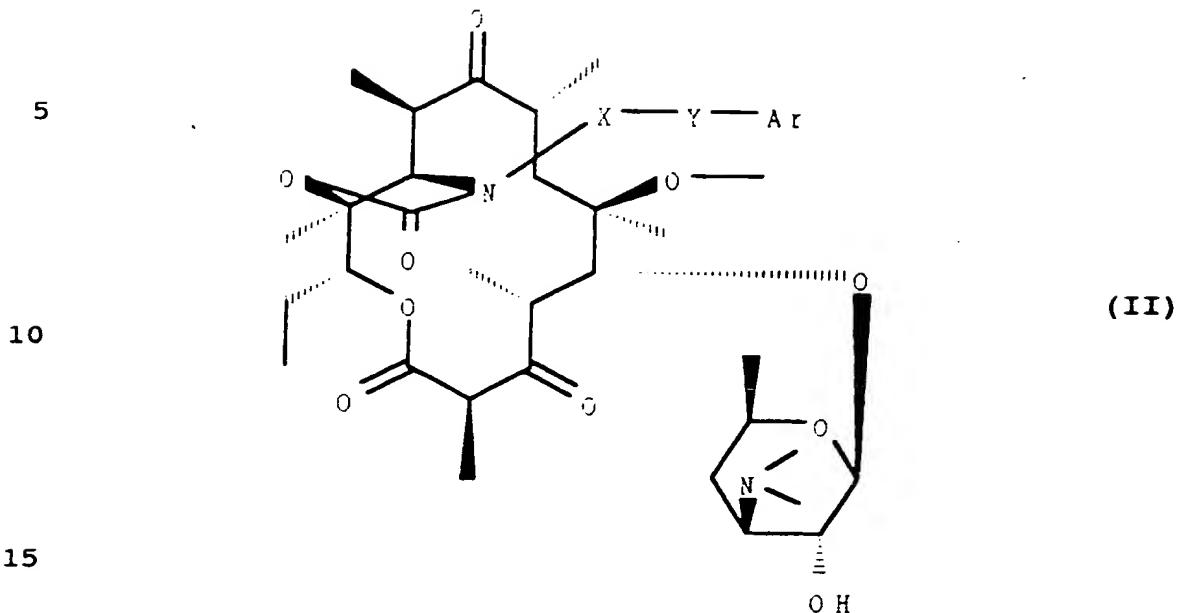
11) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

30 12) A titre de médicament, le composé de la revendication 10 ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

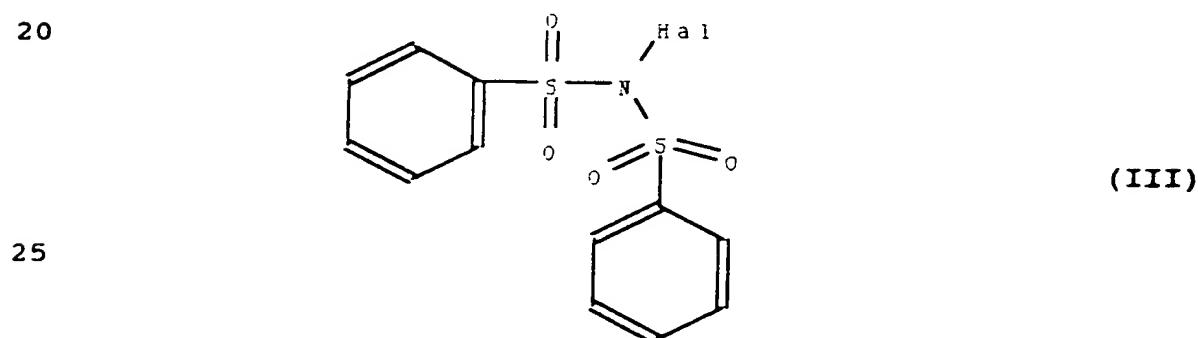
13) Les compositions pharmaceutiques renferment comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 35 11 ou 12.

14) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de

formule (II) :



dans lesquels X, Y et Ar conservent leur signification précédente, à l'action d'un composé de formule (III) :



dans lequel Hal conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un acide pour en former le sel.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 521859
FR 9515322

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
D,A	EP 0 487 411 A (ROUSSEL UCLAF) 27 Mai 1992 * page 10 - page 11 * ---	1,11,13, 14
D,A	EP 0 596 802 A (ROUSSEL UCLAF) 11 Mai 1994 * le document en entier * ---	1,11,13, 14
D,A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 Novembre 1995 * le document en entier * ---	1,11,13, 14
D,A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL UCLAF) 11 Octobre 1995 * le document en entier * -----	1,11,13, 14

**DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Ex. CLS)**

C07H
A61K

2

EPO FORM 150 02 (POC1)	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	26 Août 1996	Day, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	O : cité dans la demande	
O : diversification non-tertiaire	L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire	G : membre de la même famille, document correspondant	